

Синтез аддуктов Дильса-Альдера хинолизиндиновых алкалоидов N-метилцитизина, (-)-леонтидина и (-)-термопсина с N-фенилмалеинимидом

Ковальская А.В.,*^a Лобов А.Н.,^a Сабиров А.А.,^a
Цыпышева И.П.,^a Супоницкий К.Ю.,^b Юнусов М.С.^a

^a Учреждение Российской академии наук Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054, проспект Октября, 71, Уфа.

Факс: (347) 235 60 66; тел: (347) 235 58 39; E-mail: tsipisheva@anrb.ru.

^b Учреждение Российской академии наук Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, ул. Вавилова, 28, Москва.

Осуществлен синтез аддуктов Дильса-Альдера хинолизиндиновых алкалоидов N-метилцитизина, (-)-леонтидина, (-)-термопсина. Строение полученных аддуктов установлено на основании данных ЯМР (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) и подтверждено данными PCA.

Введение

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChRs) широко представлен в центральной нервной системе человека¹. Открытие важной роли nAChRs в лечении таких заболеваний CNS, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, дефицит внимания, гиперактивность, привлекло внимание исследователей к веществам, способным модулировать его функции². Наряду с ацетилхолином и никотином, большое количество лигандов nAChR найдено в природных источниках, включая хинолизиндиновый алкалоид (-)-цитизин³ **1**. Структура (-)-цитизина **1** в последнее десятилетие стала популярным темплейтом в дизайне биологически активных соединений с нейробиологической активностью⁴.

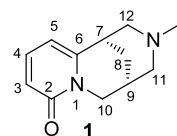


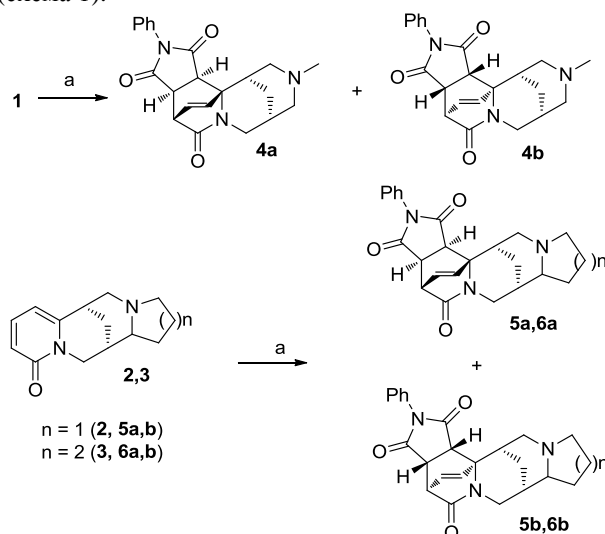
Рис. 1. N-Метилцитизин

Все известные синтетические производные (-)-цитизина **1**, в основном, получены путем реакций вторичного атома азота или 2-пиридинового кольца. Значительное увеличение сродства к nAChR зафиксировано в случаях введения арильных и винильных заместителей в положение 9, пропильного и метоксикарбонильного заместителей в положение 6, или метильной группы в положение 10⁴. Несмотря на то, что реакционная способность 2-пиридонов в реакциях циклоприсоединения хорошо известна, до настоящего момента хинолизиндиновые алкалоиды ряда (-)-цитизина в это взаимодействие не вовлекались. С этой точки зрения структурная модификация 2-пиридинового ядра хинолизиндиновых алкалоидов путем реакции Дильса-Альдера может оказаться эффективным подходом к синтезу новых лигандов nAChR.

Результаты и обсуждение

Реакция Дильса-Альдера является распространенным методом синтеза карбоциклических систем, позволяющим ввести в молекулу до четырех асимметрических центров в одну стадию, а основные закономерности [4+2]-циклоприсоединения к 2-пиридонам, выступающим в роли диенов, практически полностью изучены⁶.

Мы представляем первый пример реакции Дильса-Альдера алкалоидов, содержащих 2-пиридиновое ядро, с N-фенилмалеинимидом в условиях атмосферного давления (АД). [4+2]-Циклоприсоединение N-метилцитизина **1**, (-)-леонтидина **2** and (-)-термопсина **3** с 5 eq. N-фенилмалеинида в кипящем толуоле привело к образованию аддуктов **4a,b**, **5a,b** and **6a,b** с хорошими выходами - 87, 72 и 81% соответственно (схема 1).



а) 5 eq. N-фенилмалеинимид, толуол, 110 °С.

Схема 1. Реакция Дильса-Альдера хинолизиндиновых алкалоидов **1**, **2**, **3** с N-фенилмалеинимидом

В результате данного взаимодействия теоретически можно предположить образование четырех диастереомеров, но данные ЯМР спектроскопии показали наличие в реакционной смеси только двух диастереомеров, соотношение **4a:4b**, **5a:5b** and **6a:6b** составило $\approx 3:1$ в каждом из случаев. Индивидуальные аддукты **4a**, **4b**, **5a**, **5b** были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 (КК) и препаративной тонкослойной хроматографией (ТСХ) (пара **6a** и **6b**) и полностью охарактеризованы.

Стереохимия **4a** и **4b** была установлена на основании данных экспериментов ЯМР и подтверждена данными РСА.

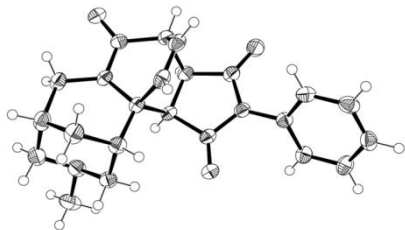


Рис 2. Общий вид молекулы соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью

Идентичный характер спектров соединений **4a**, **5a**, **6a** (ряд **a**) и **4b**, **5b**, **6b** (ряд **b**) может быть использован для установления стереохимии аддуктов (-)-леонтидина и (-)-термопсина **5a,b** и **6a,b**; конфигурация их новых асимметрических центров определена по аналогии с **4a,b**.

Таким образом, представлен первый пример модификации 2-пиридинового ядра хинолизидиновых алкалоидов путем реакции Дильса-Альдера. Стереохимия полученных аддуктов установлена на основании данных экспериментов ЯМР и подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Экспериментальная часть

Хинолизидиновые алкалоиды **1-3** предоставлены Институтом химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова Академии наук республики Узбекистан, Ташкент. В качестве диенофила использовали коммерчески доступный N-фенилмалеинимид (CAS 941-69-5).

КК проводили на стандартном 0.05 – 0.1 мм SiO_2 60 (MACHEREY-NAGEL, Germany); контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках ALUGRAM® с 0.20 мм слоем SiO_2 60 с индикатором UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL, Germany), препаративную ТСХ проводили на 20×20 см покрытых SiO_2 стеклянных пластинах SIL G-25 UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL, Germany).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсных спектрометрах "Bruker" Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298K.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Задержка между импульсными последовательностями устанавливалась для достижения полной релаксации. С целью увеличения цифрового разрешения применялось дополнение нулями и умножение Фурье-образа спектра на экспоненциальную функцию ($\text{lb} = 0.1$ Гц для ^1H и 1 Гц для ^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C с подавлением по протонам (WALTZ-16) были зарегистрированы при следующих условиях: спектральное окно – 29.8 кГц, количество точек – 64К, длительность возбуждающего импульса (30°) – 3.2 мкс, релаксационная задержка – 2 с, количество проходов – 256. Редактирование спектров ЯМР ^{13}C проводилось на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135. Длительность импульса регенерирующего поперечную намагниченность выбиралась 6 мкс (DEPT-90) и 9 мкс (DEPT-135), рефокусирующая задержка $1/2J = 3.5$ мс, 64К точки накоплены в течение 64 проходов, спектральное окно – 29.8 кГц, экспоненциальное уширение линий – 1 Гц.

Двумерные спектры зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора. Спектр gsCOSY зарегистрирован со следующими параметрами: размер матрицы 4К на 512 эксп. при спектральном окне 5.0 кГц, при обработке использовалась синусоидальная-колоколообразная взвешивающая функция для F1 и F2 проекций ($\text{ssb} = 2$). gsHSQC спектр (hsqcetgp, размер матрицы 2К на 256 эксп., 5.0 кГц для F2-проекции и 27.7 кГц – для F1) зарегистрирован с задержкой d4 оптимизированной под наблюдение $J_{\text{CH}} = 145$ Гц. gsHMBC спектр (hmbcgpndqf), размер матрицы 2К на 256 эксп., 5.0 кГц для F2-проекции и 27.7 кГц – для F1 зарегистрирован с задержкой d6 = 71.4 ($\text{cnst13} = 7$ Гц). При регистрации спектра NOESY образец для удаления растворенного кислорода был продут сухим аргоном в течение 10 мин перед проведением эксперимента. Для записи спектра NOESY использовалась матрица 2К на 256 эксп. со спектральным окном 5.0 кГц, время смешения d8 = 0.6 с.

Монокристалл соединения **4a** получен при медленном испарении растворителя из раствора **4a** в этилацетате. Экспериментальный набор 21463 отражений получен на дифрактометре Bruker SMART CCD 1000 при 120K ($\lambda_{\text{Mo-K}\alpha}$ -излучение, $\theta_{\text{max}} = 30^\circ$). Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT, SADABS. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2_{hkl} . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели наездника ($\text{Uiso}(\text{H}) = n \text{Ueq}(\text{C}, \text{N})$, где $n = 1.5$ для атомов углерода метильных групп, $n = 1.2$ для остальных атомов C). При уточнении использовалось 3140 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0289$). Сходимость уточнения по

всем независимым отражениям $wR_2=0.0913$ ($R_1=0.0447$ по 2836 отражениям с $I>2\sigma(I)$). Все расчеты проводились на IBM PC с использованием программного комплекса SHELXTL.

Стандартная методика проведения реакции: раствор 2.5 ммоль N-метилцитизина **1** и 12.5 ммоль N-фенилмалеинимида в 10 мл толуола кипятили при АД до исчезновения исходного (контроль по ТСХ). Затем растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент – этилацетат), получили **4a** и **4b** в соотношении 3:1 с выходом 87%.

4a: М. р. 191-193 °C, $[\alpha]_D^{20} = +2.2$ (CHCl_3).

^{13}C NMR: δ 25.67 (C8); 26.86 (C9); 33.85 (C7); 41.76 (C14); 45.54 (C3); 46.59 (C26); 47.38 (C15); 47.69 (C10); 58.24 (C13); 62.39 (C11); 64.04 (C6); 126.34 (C21(25)); 128.88 (C23); 129.14 (C22(24)); 130.08 (C4); 131.57 (C20); 140.18 (C5); 172.52 (C2); 174.52 (C18); 175.00 (C16).

^1H NMR: δ 1.71 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{anti}}-8$), 1.76 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{syn}}-8$), 2.15 (dd, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{13\text{exo}-7} = 2.1$, $\text{H}_{\text{exo}}-13$), 2.16 (ddd, 1H, $^2J = 10.8$, $^3J_{11\text{exo}-9} = 2.5$, $^4J_{11\text{ex o}-10\text{ex o}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{exo}}-11$), 2.21 (m, 1H, H-9), 2.24 (s, 3H, H-26), 2.51 (m, 1H, H-7), 2.80 (ddt., 1H, $^2J = 10.8$, $^3J_{11\text{endo}-9} = 2.4$, $^4J_{11\text{end o}-13\text{end o}} = 1.2$, $^4J_{11\text{end o}-8\text{syn}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{endo}}-11$), 3.36 (ddd, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{10\text{exo}-9} = 6.9$, $^4J_{10\text{exo}-11\text{exo}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{exo}}-10$), 3.44 (dt, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{10\text{endo}-9} = 0.9$, $^4J_{10\text{endo}-8\text{anti}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{endo}}-10$), 3.48 (dd, 1H, $^3J_{14-15} = 8.1$, $^3J_{14-3} = 3.2$, H-14), 3.69 (ddt, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{13\text{endo}-7} = 2.6$, $^4J_{13\text{endo}-11\text{endo}} = 1.2$, $^4J_{13\text{endo}-8\text{syn}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{endo}}-13$), 3.99 (d, 1H, $^3J_{15-14} = 8.1$, H-15), 4.00 (ddd, 1H, $^3J_{3-4} = 5.9$, $^3J_{3-14} = 3.2$, $^4J_{3-5} = 1.5$, H-3), 6.32 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 7.5$, $^4J_{5-3} = 1.5$, H-5), 6.44 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 7.5$, $^3J_{4-3} = 5.9$, H-4), 7.16 (dt, 2H, $^3J_{21(25)-22(24)} = 6.6$, $^3J_{21(25)-23} = 1.6$, $^4J_{21(25)-25(21)} = 1.6$, H-C21(25)), 7.38 (tt, 1H, $^3J_{23-22(24)} = 7.3$, $^4J_{23-21(25)} = 1.4$ Hz, H-C23), 7.44 (ddd, 2H, $^3J_{22(24)-23} = 7.3$, $^3J_{22(24)-21(25)} = 6.6$, $^4J_{22(24)-24(22)} = 1.6$, H-22(24)).

4b: ^{13}C NMR: δ 25.37 (C8), 26.52 (C9), 29.66 (C7), 42.81 (C14), 45.24 (C3), 46.77 (C26), 47.80 (C10), 48.44 (C15), 58.44 (C13), 62.15 (C11), 63.36 (C6), 126.32 (C21(25)), 128.93 (C23), 129.18 (C22(24)), 129.62 (C4), 131.47 (C20), 134.31 (C5), 171.61 (C2), 174.29 (C16), 174.61 (C18).

^1H NMR: δ 1.75 (dtd, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{8\text{anti}-7} = 3.6$, $^3J_{8\text{anti}-9} = 3.6$, $^4J_{8\text{anti}-10\text{endo}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{anti}}-8$), 1.95 (dtd, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{8\text{syn}-7} = 3.4$, $^3J_{8\text{syn}-9} = 3.4$, $^4J_{8\text{syn}-11\text{endo}} = 1.7$, $^4J_{8\text{syn}-13\text{endo}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{syn}}-8$), 2.15 (dd, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{13\text{exo}-7} = 2.0$, $\text{H}_{\text{exo}}-13$), 2.16 (m, 1H, H-9), 2.16 (ddd, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{11\text{exo}-9} = 2.4$, $^4J_{11\text{ex o}-10\text{ex o}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{exo}}-11$), 2.17 (c, 3H, H-26), 2.80 (ддт., 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{11\text{endo}-9} = 3.5$, $^4J_{11\text{end o}-13\text{endo}} = 1.7$, $^4J_{11\text{end o}-8\text{syn}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{endo}}-11$), 3.16 (ддт., 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{13\text{endo}-7} = 3.4$, $^4J_{13\text{endo}-11\text{endo}} = 1.7$, $^4J_{13\text{endo}-8\text{syn}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{endo}}-13$), 3.23 (m, 1H, H-7), 3.36 (dd, 1H, $^3J_{14-15} = 7.9$, $^3J_{14-3} = 3.2$, H-15), 3.37 (ddd, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{10\text{exo}-9} = 6.6$, $^4J_{10\text{exo}-11\text{exo}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{exo}}-10$), 3.47 (d, 1H, $^3J_{15-14} = 8.1$, H-15), 3.58 (dd, 1H, $^2J = 13.4$, $^4J_{10\text{endo}-8\text{anti}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{endo}}-10$), 4.00 (ddd, 1H, $^3J_{3-4} = 5.9$, $^3J_{3-14} = 3.2$, $^4J_{3-5} = 1.7$, H-3), 6.48 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 8.0$, $^3J_{4-3} = 5.9$, H-4), 6.59 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 8.0$, $^4J_{5-3} = 1.7$, H-5), 7.14 (dt, 2H, $^3J_{21(25)-22(24)} = 6.7$, $^3J_{21(25)-23} = 1.7$, $^4J_{21(25)-25(21)} = 1.7$, H-C21(25)), 7.38 (tt, 1H, $^3J_{23-22(24)} = 7.3$, $^4J_{23-21(25)} = 1.7$, H-C23), 7.44 (ddd, 2H, $^3J_{22(24)-23} = 7.3$, $^3J_{22(24)-21(25)} = 6.7$, $^4J_{22(24)-24(22)} = 1.7$, H-22(24)).

5a: $[\alpha]_D^{20} = +2.0$ (CHCl_3).

^{13}C NMR: δ 21.22 (C13), 21.47 (C8); 24.77 (C12), 27.87 (C9), 33.75 (C7), 41.26 (C17), 45.50 (C3), 47.70 (C18), 50.09 (C16), 50.41 (C10), 55.23 (C14), 63.76 (C6), 65.75 (C11), 126.37 (C23(27)), 128.89 (C25), 129.16 (C24(26)), 129.75 (C4), 131.56 (C22), 140.10 (C5), 173.61 (C2), 174.69 (C21), 175.10 (C19).

^1H NMR: δ 1.64 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{anti}}-8$), 1.71 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-12$), 1.73 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-13$), 1.88 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-12$), 1.97 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-13$), 2.00 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{syn}}-8$), 2.24 (m, 1H, H-9), 2.51 (m, 1H, H-7), 2.64 (dd, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{16\text{exo}-7} = 2.2$, $\text{H}_{\text{exo}}-16$), 2.82 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-14$), 2.87 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-14$), 3.01 (ddd, 1H, $^3J_{11-12\text{ax}} = 10.5$, $^3J_{11-12\text{eq}} = 6.8$, $^3J_{11\text{exo}-9} = 1.8$, H-11), 3.23 (dd, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{10\text{exo}-9} = 6.3$, $\text{H}_{\text{exo}}-10$), 3.48 (ddd, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{16\text{endo}-7} = 2.1$, $^4J_{16\text{endo}-8\text{anti}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{endo}}-16$), 3.52 (dd, 1H, $^3J_{17-18} = 8.1$, $^3J_{17-3} = 3.2$, H-17), 3.65 (dt, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{10\text{endo}-9} = 1.0$, $^4J_{10\text{endo}-8\text{anti}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{endo}}-10$), 4.00 (ddd, 1H, $^3J_{3-4} = 5.9$, $^3J_{3-14} = 3.2$, $^4J_{3-5} = 1.5$, H-3), 4.32 (d, 1H, $^3J_{18-17} = 8.1$, H-18), 6.34 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 7.5$, $^4J_{5-3} = 1.5$, H-5), 6.43 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 7.5$, $^3J_{4-3} = 5.9$, H-4), 7.15 (dt, 2H, $^3J_{23(27)-24(26)} = 6.6$, $^3J_{23(27)-25} = 1.6$, $^4J_{23(27)-27(23)} = 1.6$, H-C23(27)), 7.37 (tt, 1H, $^3J_{25-24(26)} = 7.3$, $^4J_{25-23(27)} = 1.6$, H-C25), 7.44 (ddd, 2H, $^3J_{24(26)-25} = 7.3$, $^3J_{24(26)-23(27)} = 6.6$, $^4J_{24(26)-26(24)} = 1.6$, H-24(26)).

5b: ^{13}C NMR: δ 21.12 (C13), 21.16 (C8), 25.54 (C12), 27.81 (C9), 29.52 (C7), 42.97 (C17), 45.23 (C3), 47.75 (C18), 49.52 (C10), 50.66 (C16), 55.28 (C14), 63.06 (C6), 65.45 (C11), 126.32 (C23(27)), 128.94 (C25), 129.18 (C24(26)), 129.73 (C4), 131.43 (C22), 133.96 (C5), 172.51 (C2), 174.27 (C21), 174.51 (C19).

^1H NMR: δ 1.67 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-13$), 1.70 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-12$), 1.80 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{anti}}-8$), 1.82 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-12$), 1.95 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-13$), 2.02 (br.d, 1H, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{syn}}-8$), 2.20 (m, 1H, H-9), 2.65 (dd, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{16\text{exo}-7} = 2.2$, $\text{H}_{\text{exo}}-16$), 2.78 (m, 1H, $\text{H}_{\beta}-14$), 2.82 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha}-14$), 2.89 (ddd, 1H, $^3J_{11-12\text{ax}} = 10.5$, $^3J_{11-12\text{eq}} = 6.9$, $^3J_{11\text{exo}-9} = 1.8$, H-11), 2.91 (ddd, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{16\text{endo}-7} = 2.1$, $^4J_{16\text{endo}-8\text{anti}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{endo}}-16$), 3.20 (m, 1H, H-7); 3.28 (дд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{10\text{exo}-9} = 5.6$, $\text{H}_{\text{exo}}-10$), 3.34 (dd, 1H, $^3J_{17-18} = 7.9$, $^3J_{17-3} = 3.4$, H-17), 3.50 (d, 1H, $^3J_{18-17} = 7.9$, H-18), 3.77 (dt, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{10\text{endo}-9} = 1.0$, $^4J_{10\text{endo}-8\text{anti}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{endo}}-10$), 4.00 (ddd, 1H, $^3J_{3-4} = 6.0$, $^3J_{3-14} = 3.2$, $^4J_{3-5} = 1.5$, H-3), 6.49 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 7.8$, $^3J_{4-3} = 6.0$, H-4), 6.61 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 7.8$, $^4J_{5-3} = 1.5$, H-5), 7.14 (dt, 2H, $^3J_{23(27)-24(26)} = 6.6$, $^3J_{23(27)-25} = 1.6$, $^4J_{23(27)-27(23)} = 1.6$, H-C23(27)), 7.37 (tt, 1H, $^3J_{25-24(26)} = 7.3$, $^4J_{25-23(27)} = 1.6$, H-C25), 7.44 (ddd, 2H, $^3J_{24(26)-25} = 7.3$, $^3J_{24(26)-23(27)} = 6.6$, $^4J_{24(26)-26(24)} = 1.6$, H-24(26)).

6a: $[\alpha]_D^{20} = +25.2$ (CHCl_3).

^{13}C NMR: δ 24.45 (C13), 25.60 (C14), 28.07 (C8), 29.66 (C12), 31.71 (C9), 33.73 (C7), 41.65 (C18), 42.42 (C10), 45.49 (C3), 47.25 (C19), 56.69 (C15), 59.00 (C17), 64.02 (C6), 65.84 (C11), 126.29 (C24(28)), 128.79 (C26), 129.08 (C25(27)), 129.86 (C4), 131.55 (C23), 140.14 (C5), 172.63 (C2), 174.45 (C22), 174.97 (C20).

^1H NMR: δ 1.27 (qt, 1H, $^2J = 12.2$, $^3J_{13\text{ax}-14\text{ax}} = 12.2$, $^3J_{13\text{ax}-12\text{ax}} = 12.2$, $^3J_{13\text{ax}-14\text{eq}} = 3.9$, $^3J_{13\text{ax}-12\text{eq}} = 3.9$, $\text{H}_{\text{ax}}-13$), 1.29 (dtd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{eq}-13\text{ax}} = 3.1$, $^3J_{12\text{eq}-13\text{eq}} = 3.1$, $^3J_{12\text{eq}-11} = 2.5$, $\text{H}_{\text{eq}}-12$), 1.43 (dddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{ax}-13\text{ax}} = 12.5$, $^3J_{12\text{ax}-11} = 11.0$, $^3J_{12\text{eq}-14\text{ax}} = 3.9$, $\text{H}_{\text{ax}}-12$), 1.48 (qt, 1H, $^2J = 12.2$, $^3J_{14\text{ax}-13\text{ax}} = 12.2$, $^3J_{14\text{ax}-15\text{ax}} = 12.2$, $^3J_{14\text{ax}}$

$^3J_{13eq} = 3.1$, $^3J_{14ax-12eq} = 3.1$, Hax-14), 1.55 (m, 1H, Heq-14), 1.76 (br.d, 1H, $^2J = 12.2$, Heq-13), 1.82 (m, 1H, Hanti-8), 1.84 (m, 1H, Hsyn-8), 1.84 (m, 1H, H-9), 1.91 (ddd, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{15ax-14ax} = 12.2$, $^3J_{15ax-14eq} = 3.3$, Hax-15), 1.93 (dt, 1H, $^3J_{11-12ax} = 11.0$, $^3J_{11-12eq} = 2.5$, $^3J_{11exo-9} = 2.5$, H-11), 2.22 (dd, 1H, $^2J = 12.4$, $^3J_{17exo-7} = 2.6$, Hexo-17); 2.48 (m, 1H, H-7), 2.80 (dtd, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{15eq-14ax} = 2.9$, $^3J_{15eq-14eq} = 2.9$, $^3J_{15eq-13eq} = 1.2$, Heq-15), 3.09 (dd, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{10exo-9} = 6.8$, Hexo-10), 3.45 (dd, 1H, $^3J_{18-19} = 8.2$, $^3J_{17-3} = 3.2$, H-18), 3.62 (dd, 1H, $^2J = 12.4$, $^3J_{17endo-7} = 2.8$, Hendo-17), 3.66 (dt, 1H, $^2J = 13.5$, $^4J_{10endo-8anti} = 1.1$, Hendo-10), 3.97 (d, 1H, $^3J_{19-18} = 8.2$, H-19), 3.97 (ddd, 1H, $^3J_{3-4} = 5.8$, $^3J_{3-17} = 3.1$, $^4J_{3-5} = 1.5$, H-3), 6.31 (dd, 1H, $^3J_{5-4} = 7.5$, $^4J_{5-3} = 1.5$, H-5), 6.41 (dd, 1H, $^3J_{4-5} = 7.5$, $^3J_{4-3} = 5.8$, H-4); 7.15 (dt, 2H, $^3J_{24(28)-25(27)} = 6.4$, $^3J_{24(28)-26} = 1.6$, $^4J_{24(28)-28(24)} = 1.6$, H-C24(28)), 7.36 (tt, 1H, $^3J_{25-24(26)} = 7.3$, $^4J_{26-24(28)} = 1.6$, H-C26), 7.43 (ddd, 2H, $^3J_{25(27)-26} = 7.3$, $^3J_{25(27)-24(28)} = 6.6$, $^4J_{25(27)-27(25)} = 1.6$, H-25(27)).

Библиографический список

- 1 Lukas R.J., Changeux J.P., Le Novere N., Albuquerque E.X., Balfour D.J., Berg D.K., Bertrand D., Grady S.R., Kellar K.J., Lindstrom J.M., Marks M.J., Quik M., Taylor P.W., Wonnacott S. // *Pharmacol. Rev.* **1999**, 51, P. 397; Karlin A., // *Nat. Rev. Neurosci.*, **2002**, 3, P. 102; Le Novere N., Corringer P.J., Chaudeux J.P. // *J. Neurobiol.*, **2002**, 53, P. 447.
- 2 Picciotto M., Zoli M. // *J. Neurobiol.* **2002**, 53, P. 641; Hogg R.C.; Bertrand D. *Curr. // Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, P. 3, 123; Gotti C., Clementi F. // *Prog. Neurobiol.* **2004**, 74, P. 363; Cassels K., Bermudez I., Dajas F., Abin-Carriquiry J.A., Wonnacott S. // *Drug Discov. Today*, **2005**, 10, P. 1657.
- 3 Romanelli M., Gratteri P. // *Medicinal Research Reviews*, **2003**, 23, P. 393; Romanelli M., Gratteri P., Guandalini L., Martini E., Bonnacini C., Gualtieri F. // *ChemMedChem*, **2007**, 2, P. 746.
- 4 Canu Boido C., Sparatore F. // *Farmaco*, **1999**, 54, 438; Nicolotti O., Canu Boido C., Sparatore F., Carotti A. // *Farmaco*, **2002**, 57, P. 469; Canu Boido C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. // *Farmaco*, **2003**, 58, P. 265; Carbonelle E., Sparatore F., Canu Boido C., Salvagno C., Baldani-Guerra B., Terstappen G., Zwart R.; Vijverberg H., Clementi F., Gotti C. // *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 471, P. 85.; Kozikowski A.P., Chellapan S.K., Xiao Y., Bajjuri K.M., Yuan H., Kellar K.J., Petukhov P.A. // *ChemMedChem*, **2007**, 2, P. 1157; Bombieri G., Meneghetti F., Artali R., Tasso B., Canu Boido C., Sparatore F. // *Chemistry & Biology*, **2008**, 5, P. 1867.
- 5 Юнусов С.Ю., *Алкалоиды*, Ташкент: Фан, 1981; 418 с.
- 6 Gisby G.P., Royall S.E., Sammes P.G. // *J.C.S. Chem. Comm.* **1979**, P. 501; Gisby G.P., Royall S.E., Sammes P.G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, P. 169; Posner G.H., Vinader V., Afarinkia F. // *J. Org. Chem.* **1992**, 57, P. 4088; Afarinkia K., Vinader V., Nelson T. D., Posner G. H. // *Tetrahedron*, **1992**, 48, P. 9111; Hoshino M., Matsuzaki H., Fujita R. // *HETEROCYCLES*, **2008**, 76, P. 267; Hoshino M., Matsuzaki H., Fujita R. // *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, P. 480; Ying-Teck Soh J., Choon-Hong Tan // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, P. 6904.